

BEST AVAILABLE COPY**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/48	A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/31335 (43) Date de publication internationale: 23 juillet 1998 (23.07.98)
--	----	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00062 (22) Date de dépôt international: 14 janvier 1998 (14.01.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/00412 16 janvier 1997 (16.01.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BRETON, Lionel [FR/FR]; 14, rue de Satory, F-78000 Versailles (FR). NONOTTE, Isabelle [FR/FR]; 12, villa Compoin, F-75017 Paris (FR). DE LACHARRIERE, Olivier [FR/FR]; 6, rue Edmond Roger, F-75015 Paris (FR). (74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oréal - D.P.I., 90, rue du Gal-Roguet, F-92583 Clichy Cedex (FR).	(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera publiée dès réception de ce rapport.</i>
--	---

(54) Title: USE OF A SEROTONIN ANTAGONIST OR AGONIST RESPECTIVELY SPECIFIC OF THE SHT₂ AND SHT_{1D} RECEPTOR IN A COSMETIC OR DERMATOLOGICAL COMPOSITION FOR SENSITIVE SKIN AND RESULTING COMPOSITION

(54) Titre: UTILISATION D'UN ANTAGONISTE OU D'UN AGONISTE DE SEROTONINE SPECIFIQUES RESPECTIVEMENT DU RECEPTEUR SHT₂ ET SHT_{1D} DANS UNE COMPOSITION COSMETIQUE OU DERMATOLOGIQUE POUR PEAUX SENSIBLES ET COMPOSITION OBTENUE

(57) Abstract

The invention concerns the use of an antagonist of serotonin specific of the SHT₂ receptor or of an agonist of serotonin specific of the SHT_{1D} receptor in a cosmetic composition or for preparing a dermatological composition for treating sensitive skin. It concerns in particular the use of an antagonist of serotonin specific of the SHT₂ receptor or of an agonist of serotonin specific of the human SHT_{1D} receptor for preventing and /or treating skin irritation and/or herpes and/or erythema and/or sensations of dysesthesia and /or inflammation and/or itching of the skin or for preparing a cosmetic or dermatological composition.

(57) Abrégé

L'invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste de la sérotonine spécifique du récepteur SHT₂ ou d'un agoniste de la sérotonine spécifique du récepteur SHT_{1D} dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition dermatologique pour traiter les peaux sensibles. Elle se rapporte en particulier à l'utilisation d'un antagoniste de la sérotonine spécifique du récepteur SHT₂ ou d'un agoniste de la sérotonine spécifique du récepteur SHT_{1D} humain pour prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les érythèmes et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations d'échauffement et/ou les prurits de la peau dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**Utilisation d'un antagoniste ou d'un agoniste de sérotonine spécifiques
respectivement du récepteur 5HT₂ et 5HT_{1D} dans une composition
cosmétique ou dermatologique pour peaux sensibles et composition
obtenue**

5

La présente invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste de la 5-hydroxytryptamine, appelée aussi sérotonine, spécifique du récepteur 5HT₂ ou 10 d'un agoniste de la 5-hydroxytryptamine spécifique du récepteur 5HT_{1D} humain dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique, pour traiter les peaux sensibles, y compris le cuir chevelu, les contours des yeux et les muqueuses, d'êtres humains. Elle se rapporte aussi à la composition cosmétique ou dermatologique obtenue.

15

Il est connu que certaines peaux sont plus sensibles que d'autres. Or, les symptômes des peaux sensibles étaient jusqu'à présent mal caractérisés et le problème de ces peaux était, de ce fait, mal défini ; personne ne connaissait exactement le processus mis en cause dans la sensibilité de la peau. Certains 20 pensaient qu'une peau sensible était une peau qui réagissait aux produits cosmétiques, d'autres qu'il s'agissait d'une peau qui réagissait à plusieurs facteurs extérieurs, pas forcément liés aux produits cosmétiques.

Certains tests ont été essayés pour tenter de cerner les peaux sensibles, par 25 exemple des tests à l'acide lactique et au DMSO qui sont connus pour être des substances irritantes : voir par exemple l'article de K. Lammintausta et al., Dermatoses, 1988, 36, pages 45-49; et l'article de T. Agner et J. Serup, Clinical and Experimental Dermatology, 1989, 14, pages 214-217. Mais ces tests ne permettaient pas de caractériser les peaux sensibles.

30

Par ailleurs, on assimilait les peaux sensibles à des peaux allergiques.

de température ou la laine. En général, ces signes sont associés à une peau sèche ou à une peau qui présente un érythème.

Une peau intolérante est une peau qui réagit par des sensations d'échauffement, 5 de tiraillements, de fourmillements et/ou de rougeurs, à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments. En général, ces signes sont associés à une peau hyperséborrhéique ou acnéique et à un érythème.

Les cuirs chevelus "sensibles" ont une sémiologie clinique plus univoque : les 10 sensations de prurit et/ou de picotements et/ou d'échauffements sont essentiellement déclenchés par des facteurs locaux tels que frottements, savon, tensioactifs, eau dure à forte concentration de calcaire, shampooings ou lotions, produits de mise en forme permanente. Ces sensations sont aussi parfois déclenchées par des facteurs tels que l'environnement, les émotions et/ou les 15 aliments. Un érythème et une hyperséborrhée du cuir chevelu ainsi qu'un état pelliculaire sont fréquemment associés aux signes précédents.

Par ailleurs, dans certaines régions anatomiques comme les grands plis (régions inguinales, génitale, axillaires, poplitées, anale, sous-mammaires, plis du coude) 20 et les pieds, la peau sensible se traduit par des sensations prurigineuses et/ou des sensations dysesthésiques (échauffement, picotements) liées en particulier à la sueur, aux frottements, à la laine, aux tensioactifs, à l'eau dure à forte concentration en calcaire et/ou aux variations de température.

25 Pour déterminer si une peau est sensible ou non, la demanderesse a également mis au point un test. En effet, après avoir effectué un grand nombre de tests dans le but de définir une peau sensible, elle a trouvé de manière surprenante qu'il existait un lien entre les personnes à peau sensible et celles qui réagissaient à une application topique de capsaïcine.

30

Le test à la capsaïcine consiste à appliquer sur environ 4 cm^2 de peau 0,05 ml d'une crème contenant 0,075 % de capsaïcine et à noter l'apparition de signes

Du fait que l'on connaissait mal les caractéristiques des peaux sensibles, il était jusqu'à présent très difficile de les traiter, et on les traitait indirectement, par exemple en limitant dans la composition cosmétique l'emploi de produits à caractère irritant tels que les tensioactifs, les conservateurs, les parfums ainsi que 5 certains actifs.

La demanderesse a réalisé de nombreux tests cliniques et a su déterminer les symptômes liés aux peaux sensibles. Ces symptômes sont en particulier des signes subjectifs, qui sont essentiellement des sensations dysesthésiques. On entend par « sensations dysesthésiques » des sensations plus ou moins douloureuses ressenties dans une zone cutanée comme les picotements, fourmillements, démangeaisons ou prurits, échauffements, inconforts, tiraillements, etc.

15. Par ailleurs, la demanderesse a pu montrer qu'une peau sensible n'était pas une peau allergique. En effet, une peau allergique est une peau qui réagit à un agent extérieur, un allergène, qui déclenche une réaction d'allergie. Il s'agit d'un processus immunologique qui ne se produit que lorsqu'un allergène est présent et qui ne touche que les sujets sensibilisés. La caractéristique essentielle de la 20 peau sensible est selon la demanderesse, au contraire, un mécanisme de réponse à des facteurs extérieurs, qui peut concerner tout individu, même si les individus dits à peau sensible y réagissent plus vite que les autres. Ce mécanisme n'est pas immunologique.
25. La demanderesse a maintenant trouvé que les peaux sensibles pouvaient être scindées en deux grandes formes cliniques, les peaux irritable et/ou réactives, et les peaux intolérantes.

Une peau irritable et/ou réactive est une peau qui réagit par un prurit, c'est-à-dire 30 par des démangeaisons ou par des picotements, à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments, le vent, les frottements, le rasoir, le savon, les tensioactifs, l'eau dure à forte concentration de calcaire, les variations

subjectifs provoqués par cette application, tels que picotements, brûlures et démangeaisons. Chez les sujets à peaux sensibles, ces signes apparaissent entre 3 et 20 minutes après l'application et sont suivis de l'apparition d'un érythème qui débute à la périphérie de la zone d'application.

5

La capsaïcine provoque un relargage des neuropeptides, et en particulier des tachykinines qui proviennent de terminaisons nerveuses sensitives de l'épiderme et du derme. La demanderesse a constaté que le schéma physiopathologique commun à tous les états des peaux sensibles était lié à une grande aptitude à libérer des tachykinines et plus particulièrement de la substance P dans la peau. Les manifestations dysesthésiques qui sont provoquées par la libération de neuropeptides sont dites "neurogènes".

Cette substance P est un polypeptide élaboré et libéré par les terminaisons nerveuses sensitives. Elle induit notamment, une dégranulation des mastocytes entraînant notamment la libération de sérotonine ainsi qu'une cascade d'événements biochimiques aboutissant à une réaction inflammatoire.

La demanderesse a maintenant découvert que l'une des caractéristiques des peaux sensibles était liée à la libération de sérotonine et/ou à l'action de cette sérotonine sur la libération et/ou sur certains aspects fonctionnels de l'activité de la substance P et donc que l'utilisation d'antagoniste de sérotonine spécifique du récepteur $5HT_2$, et/ou d'agoniste de sérotonine spécifique du récepteur $5HT_{1D}$ humain permettait d'obtenir un effet préventif et/ou curatif des peaux sensibles. En effet, en diminuant la libération et/ou la synthèse de sérotonine par les fibres sérotoninergiques (agoniste $5HT_{1D}$) et/ou en diminuant la fixation de sérotonine (antagoniste $5HT_2$), la libération et/ou l'activité de la substance P libérée sont considérablement diminuées.

Pour traiter les peaux sensibles, la demanderesse a donc envisagé d'utiliser des antagonistes de sérotonine spécifiques du récepteur $5HT_2$ ou des agonistes de sérotonine spécifiques du récepteur $5HT_{1D}$ ou une association de ces

antagonistes et de ces agonistes pour traiter les peaux sensibles. Elle a en effet constaté de manière surprenante que l'incorporation d'un antagoniste de la sérotonine spécifique du récepteur $5HT_2$ ou d'un agoniste de la sérotonine spécifique du récepteur $5HT_{1D}$ dans une composition cosmétique ou 5 dermatologique permettait d'éviter l'irritation et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les prurits de la peau.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'au moins un antagoniste de la sérotonine spécifique du récepteur $5HT_2$ et/ou d'au moins un agoniste de la 10 sérotonine spécifique du récepteur $5HT_{1D}$ humain dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition dermatologique, contenant un milieu physiologiquement acceptable, pour traiter les peaux sensibles.

La présente invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un antagoniste 15 de la sérotonine spécifique du récepteur $5HT_2$ et/ou d'au moins un agoniste de la sérotonine spécifique du récepteur $5HT_{1D}$ humain dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition dermatologique contenant un milieu physiologiquement acceptable pour prévenir et/ou lutter contre les 20 irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les sensations d'échauffement et/ou de dysesthésie et/ou les prurits de la peau.

De façon plus générale, l'invention se rapporte à l'utilisation d'au moins un antagoniste de la sérotonine spécifique du récepteur $5HT_2$ et/ou d'un moins un agoniste de la sérotonine spécifique du récepteur $5HT_{1D}$ humain dans une 25 composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition dermatologique contenant un milieu physiologiquement acceptable pour traiter les symptômes cutanés liés à la libération et/ou la synthèse et/ou la fixation de la sérotonine sur le récepteur $5HT_2$ et/ou le récepteur $5HT_{1D}$ humain.

30 Un milieu physiologiquement acceptable est un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable, qui est compatible avec la peau, les muqueuses, les ongles et les cheveux. En particulier, la composition contenant

l'antagoniste et/ou l'agoniste de sérotonine peut être appliquée sur le visage, le cou, les cheveux et les ongles, ou toute autre zone cutanée du corps.

Pour qu'une substance soit reconnue comme antagoniste de sérotonine 5 spécifique du récepteur $5HT_2$ ou agoniste de sérotonine spécifique du récepteur $5HT_{1D}$ humain, elle doit inhiber la libération et/ou la fixation et/ou la synthèse de la sérotonine au niveau du derme et/ou de l'épiderme. Elle répond, notamment, au moins à l'une des caractéristiques suivantes :

- avoir une affinité sélective pour les récepteurs respectivement $5HT_2$ ou $5HT_{1D}$ humain, et/ou,
- avoir une activité pharmacologique respectivement de type antagoniste $5HT_2$ ou agoniste $5HT_{1D}$ humain de la sérotonine,
- diminuer l'extravasation du plasma au travers de la paroi vasculaire induite par la capsaïcine ou par une stimulation nerveuse antidromique, qui dans les deux cas provoque une libération de neuropeptide et notamment de substance P.

Le but ultime de ces réactions étant de diminuer la libération et/ou l'activité des neuropeptides, et notamment de la substance P, libérés par les fibres sensitives cutanées.

Initialement, la sérotonine a été isolée comme le principe vasoconstricteur du sang où elle est stockée dans les hématies. En outre, on la retrouve dans le plasma sous forme combinée avec notamment de la créatinine ou de l'acide sulfurique. On retrouve également la sérotonine dans le système nerveux central où elle joue un rôle de neurotransmetteur. Par contre, personne jusqu'à ce jour n'avait établi un lien entre la sérotonine et les peaux sensibles.

Les signes cliniques de la peau sensible sont essentiellement subjectifs : à savoir picotements, fourmillements, démangeaisons ou prurits, tiraillements, 30 échauffements ; ils s'accompagnent parfois d'érythèmes. Ces signes sont dus à des facteurs extérieurs aspécifiques.

Selon l'invention on peut utiliser un ou plusieurs antagonistes de sérotonine spécifiques du récepteur $5HT_2$, un ou plusieurs agonistes de sérotonine spécifiques du récepteur $5HT_{1D}$ ou une association d'un ou plusieurs de ces antagonistes avec un ou plusieurs de ces agonistes.

5

L'antagoniste de sérotonine spécifique du récepteur $5HT_2$ utilisable dans l'invention peut être notamment choisi parmi la kétansérine, la cinansérine, la cyproheptadine, le LY 53 857, le méthysergide, la ritansérine, le ICI 169-369, la rispéridone, la pirenpérone, la pipampérone, la trazodone, le LY 281067 et leurs 10 mélanges.

L'agoniste de sérotonine spécifique du récepteur $5HT_{1D}$ utilisable dans l'invention peut être choisi parmi le sumatriptan vendu notamment sous la marque Imigran[®] par la société Glaxo, le MK/462, le naratriptan et leurs mélanges. De préférence, 15 on utilise du sumatriptan. Jusqu'à ce jour ce composé était essentiellement utilisé pour traiter la migraine (voir notamment le document Elsevier Science B.V. All rights reserved. Mathew N.T. ; Sanin L.C. Advances in migraine drug therapy).

Dans la composition selon l'invention, l'antagoniste de sérotonine spécifique du 20 récepteur $5HT_2$ et/ou l'agoniste de sérotonine spécifique du récepteur $5HT_{1D}$ sont utilisés de préférence en une quantité allant de 0,000001 à 5 % du poids total de la composition, et en particulier en une quantité allant de 0,0001 à 1 %.

La composition selon l'invention peut se présenter sous toute forme galénique 25 normalement utilisée pour une application topique sur la peau, notamment sous forme de solution ou dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsion de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspension ou émulsion de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou 30 anhydre, de microgranulés, de nanoparticules, de microémulsion, de nanocapsules ou de dispersions de vésicules de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Elle peut également être utilisée pour les cheveux sous forme de solution aqueuse, alcoolique ou hydroalcoolique, de crème, de gel, d'émulsion, de mousse ou encore sous forme de compositions pour aérosol contenant un agent 5 propulseur sous pression.

Les quantités des différents constituants de la composition selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

10 La composition de l'invention constitue notamment une crème de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps, (par exemple crème de jour, crème de nuit, crème démaquillante, crème de fond de teint, crème anti-solaire), un fond de teint fluide, un lait de démaquillage, un lait corporel de 15 protection ou de soin, un lait anti-solaire, une lotion, un gel ou une mousse pour le soin de la peau, comme une lotion de nettoyage, une lotion anti-solaire, une lotion de bronzage artificiel, une composition pour le bain, une composition désodorisante contenant un agent bactéricide, un gel ou lotion après-rasage, une crème épilatoire, une composition contre les piqûres d'insectes, une composition 20 anti-douleur.

La composition selon l'invention peut également consister en une préparation solide constituant un savon ou un pain de nettoyage.

25 L'antagoniste de sérotonine spécifique du récepteur 5HT₂ ou l'agoniste de sérotonine spécifique du récepteur 5HT_{1D} peut aussi être incorporé dans tout type de composition pour soins capillaires, et notamment dans un shampoing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou gel coiffant, une composition de teinture (notamment teinture d'oxydation) éventuellement sous 30 forme de shampoing colorant, une lotion restructurante pour les cheveux, une composition de permanente (notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une lotion ou gel antichute, etc.

La composition de l'invention peut aussi être à usage bucco-dentaire, par exemple sous forme de pâte dentifrice. Dans ce cas, la composition peut contenir des adjuvants et additifs usuels pour une composition à usage buccal et 5 notamment des agents tensioactifs, épaississants ou humectants, des agents de polissage tels que la silice, ou divers ingrédients actifs comme les fluorures, en particulier le fluorure de sodium, et éventuellement des agents édulcorants comme le saccharinate de sodium.

10 Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants alors employés sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont 15 présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 30 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

De façon connue, la composition de l'invention peut également contenir des 20 adjuvants habituels dans le domaine considéré, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine considéré, et par exemple de 0,01 % à 10 % du poids 25 total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérule lipidiques.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile 30 de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées

(perfluoropolyéthers). On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

5 Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose® 63 par la société Gattefossé.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol.

10 Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme 15 gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe.

20 Comme actifs hydrophiles, on peut utiliser les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines et les hydroxyacides.

25 Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

30 On peut entre autres associer la ou les antagonistes de sérotonine spécifiques du récepteur 5HT₂ et/ou le ou les agonistes de sérotonine spécifiques du récepteur 5HT_{1D} à des agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées.

Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les estrogènes tels que l'estradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- 5 - les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthrinoïdes ;
- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des 10 imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine,
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens tels que l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et 15 ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhétinique ;
- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- les agents antiprurigineux comme la thénaldine, ou la triméprazine ;
- les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;
- 20 - les agents kératolytiques tels que les acides alpha- et bêta-hydroxy-carboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et les dérivés alkylés en C₂-C₂₂ de l'acide salicylique comme l'acide n-octanoyl-5- 25 salicylique ;
- les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- les antiséborrhéiques tels que la progestérone ;
- 30 - les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle.

Comme indiqué précédemment, les peaux sensibles sont des peaux qui réagissent à des facteurs extérieurs comme les tensioactifs, les parfums, les savons ainsi qu'à tout type de produits irritants, c'est-à-dire à tout type de produits provoquant des picotements, des démangeaisons, des fourmillements, 5 des prurits, des inconforts, des échauffements, des brûlures, des rougeurs, lorsque ces produits sont mis au contact de la peau.

Aussi, de façon avantageuse, le ou les antagonistes de sérotonine spécifiques du récepteur 5HT₂ ou le ou les agonistes de sérotonine spécifiques du récepteur 10 5HT_{1D} sont associés à des actifs ayant un effet secondaire irritant, utilisés couramment dans les domaines considérés. La présence de cet antagoniste ou agoniste de sérotonine dans une composition de l'invention contenant un actif à effet irritant permet d'atténuer fortement, voire de supprimer cet effet irritant, la quantité suffisante de cet antagoniste ou agoniste de sérotonine pour atténuer 15 fortement, voire de supprimer, cet effet irritant étant à la portée de l'homme du métier.

Aussi, l'invention a encore pour objet une composition cosmétique ou dermatologique contenant un milieu physiologiquement acceptable et au moins 20 un actif à effet secondaire irritant, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, au moins un antagoniste de sérotonine spécifique du récepteur 5HT₂ et/ou au moins un agoniste de sérotonine spécifique du récepteur 5HT_{1D}.

En particulier, les actifs à effet secondaire irritant sont choisis parmi les α-25 hydroxy-acides (acide de fruits), les β-hydroxy-acides comme l'acide salicylique et ses dérivés alkylés, les α-céto-acides, les β-céto-acides, les rétinoïdes, les anthralines, les anthranoïdes, les peroxydes, les sels de lithium, les antimétabolites, la vitamine D et ses dérivés.

30 La présente invention a encore pour objet un procédé de traitement cosmétique ou dermatologique des peaux sensibles et/ou des cuirs chevelus sensibles, caractérisé en ce qu'on applique sur la peau et/ou les cheveux d'êtres humains,

une composition telle que décrite ci-dessus contenant au moins un antagoniste de sérotonine spécifique du récepteur 5HT₂ ou au moins un agoniste de sérotonine spécifique du récepteur 5HT_{1D} dans un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable.

5

Ce procédé de traitement peut être mis en oeuvre notamment en appliquant la composition définie ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ce type de composition. Par exemple : application sur la peau ou les muqueuses de crème, de gel, de sérum, de lotion, de lait de démaquillage, de composition anti-solaire ou sur les cheveux secs ou mouillés, de shampoings ou après shampoings, ou encore application sur les gencives de dentifrice.

Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif. Dans ces exemples, les proportions sont donnés en pourcentages en poids.

15

Exemple 1 : lotion démaquillante pour le visage

Sumatriptan	0,0001
Antioxydant	0,05
20 Isopropanol	40,00
Conservateur	0,30
Eau	qsp 100 %

Exemple 2 : Gel pour le soin du visage

	Kétansérine	0,05
	Hydroxypropylcellulose (Klucel H vendu par la société	
5	Hercules)	1,00
	Antioxydant	0,05
	Isopropanol	30,00
	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

10

Exemple 3 : Crème de soin du visage (émulsion huile dans eau)

	Sumatriptan	0,002
	Stéarate de glycérol	2,00
15	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40
	Triéthanolamine	0,70
	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
20	Perhydrosqualène	12,00
	Antioxydant	0,05
	Parfum	0,5
	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

Exemple 4 : Crème de soin antirides pour le visage (émulsion huile-dans-eau)

	Cinansérine	0,15
5	Stéarate de glycérol	2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40
	Acide n-octanoyl-5-salicylique	0,50
	Triéthanolamine	0,70
10	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
	Perhydrosqualène	12,00
	Antioxydant	0,05
	Parfum	0,5
15	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

Exemple 5 : Shampooing

20	Kétansérine	0,0001
	Lauryl éther sulfate de sodium et magnésium à 4 moles d'oxyde d'éthylène, vendu sous le nom de TEXAPON ASV par HENKEL (tensioactif anionique)	6,5 g
	Hydroxypropylcellulose (Klucel H vendu par la société Hercules)	1,00
25	Parfum	0,50
	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

Exemple 6 : Gel émulsionné de soin contre les piqûres d'insectes (émulsion huile dans eau)

	Kétansérine	0,01
5	Huile de Purcellin (vendue par la Société Dragocco)	7,00
	PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate (Tefose ^R 63 de Gattefosse)	0,30
	Sumatriptan	0,02
	Conservateur	0,30
10	Parfum	0,40
	Carbomer	0,60
	Crotamiton	5,00
	Acide glycyrrhétinique	2,00
	Alcool éthylique	5,00
15	Triéthanolamine	0,20
	Eau	qsp 100 %

Exemple 7 : Gel anti-douleur

	Sumatriptan	0,03
	Hydroxypropylcellulose (Klucel H vendu par la société	
5	Hercules)	1,00
	Antioxydant	0,05
	Chlorhydrate de lidocaïne	2,00
	Isopropanol	40,00
	Conservateur	0,30
10	Eau	qsp 100 %

Exemple 8 : Crème de soin de la rosacée pour le visage (émulsion huile-dans-eau)

15	Sumatriptan	0,025
	Stéarate de glycérol	2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40
	Métronidazole	1,00
20	Triéthanolamine	0,70
	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
	Huile de vaseline	12,00
	Antioxydant	0,05
25	Parfum	0,5
	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

Exemple 9 : Crème de soin des peaux sensibles contre l'érythème solaire**30 (émulsion huile-dans-eau)**

Kétansérine	0,025
-------------	-------

	Stéarate de glycérol	2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40
	Acide glycyrrhétinique	2,00
5	Triéthanolamine	0,70
	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
	Huile de tournesol	10,00
	Antioxydant	0,05
10	Parfum	0,5
	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'au moins un antagoniste de la sérotonine spécifique du récepteur 5HT₂ et/ou d'au moins un agoniste de la sérotonine spécifique du récepteur 5HT_{1D} humain dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition dermatologique, contenant un milieu physiologiquement acceptable pour traiter les peaux sensibles.
- 10 2. Utilisation d'au moins un antagoniste de la sérotonine spécifique du récepteur 5HT₂ et/ou d'un moins un agoniste de la sérotonine spécifique du récepteur 5HT_{1D} humain dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition dermatologique contenant un milieu physiologiquement acceptable pour traiter les symptômes cutanés liés à la libération et/ou la synthèse et/ou la 15 fixation de la sérotonine sur le récepteur 5HT₂ et/ou le récepteur 5HT_{1D}.
3. Utilisation d'un antagoniste de la sérotonine spécifique du récepteur 5HT₂ et/ou d'un agoniste de la sérotonine spécifique du récepteur 5HT_{1D} dans une 20 composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition dermatologique contenant un milieu physiologiquement acceptable pour prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou les dartres et/ou les érythèmes et/ou les sensations dysesthésiques et/ou les sensations d'échauffement et/ou les prurits de la peau.
- 25 4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'antagoniste de la sérotonine de type 5HT₂ est choisi parmi la kétansérine, la cinansérine, la cyproheptadine, le LY 53 857, le méthysergide, la ritansérine, le ICI 169-369, la rispéridone, la pirenoprone, la pipamprone, la trazodone, le LY 281067 et leurs mélanges.

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'agoniste de sérotonine 5HT_{1D} est choisi parmi le sumatriptan, le MK 462, le naratriptan et leurs mélanges.
- 5 6. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'agoniste de sérotonine est le sumatriptan.
7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'antagoniste de la sérotonine et/ou l'agoniste de la sérotonine sont utilisés en 10 une quantité allant de 0,000001 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.
8. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'antagoniste de la sérotonine et/ou l'agoniste de la sérotonine sont utilisés en 15 une quantité allant de 0,0001 à 1 % en poids par rapport au poids total de la composition.
9. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le milieu est une solution aqueuse ou hydroalcoolique, une émulsion eau-dans- 20 huile, une émulsion huile-dans-eau, une microémulsion, un gel aqueux, un gel anhydre, un sérum, une dispersion de vésicules.
10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contient au moins un agent choisi parmi les 25 agents antibactériens, antiparasitaires, antifongiques, anti-inflammatoires, antiprurigineux, anesthésiques, antiviraux, kératolytiques, anti-radicaux libres, antiséborrhéiques, antipelliculaires, antiacnéiques et/ou les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée.
- 30 11. Procédé de traitement cosmétique des peaux sensibles et/ou des cuirs chevelus sensibles, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau et/ou les cheveux d'êtres humains une composition contenant un antagoniste de la

sérotonine spécifique du récepteur 5HT₂ et/ou un agoniste de la sérotonine spécifique du récepteur 5HT₁₀ humain dans un milieu cosmétiquement acceptable.

5 12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'antagoniste de la sérotonine est choisi parmi la kétansérine, la cinansérine, la cyproheptadine, le LY 53 857, le méthysergide, la ritansérine, le ICI 169-369, la rispéridone, la pirenoprone, la pipampérone, la trazodone, le LY 281067 et leurs mélanges.

10 13. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'agoniste de la sérotonine est choisi parmi le sumatriptan, le MK 462, le naratriptan et leurs mélanges.

14. Procédé selon l'une des revendications 11 à 13, caractérisé en ce que 15 l'antagoniste de la sérotonine et/ou l'agoniste de la sérotonine sont utilisés en une quantité allant de 0,000001 à 5 % du poids total de la composition.

15. Procédé selon l'une des revendications 11 à 14, caractérisé en ce que l'antagoniste de la sérotonine et/ou l'agoniste de la sérotonine sont utilisés en 20 une quantité allant de 0,0001 à 1 % du poids total de la composition.

16. Composition cosmétique ou dermatologique contenant un milieu physiologiquement acceptable et au moins un actif à effet secondaire irritant, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, au moins un antagoniste de la sérotonine spécifique du récepteur 5HT₂ et/ou au moins un agoniste de la sérotonine spécifique du récepteur 5HT₁₀.

17. Composition selon la revendication 16, caractérisée en ce que l'antagoniste de la sérotonine est choisi parmi la kétansérine, la cinansérine, la 30 cyproheptadine, le LY 53 857, le méthysergide, la ritansérine, le ICI 169-369, la rispéridone, la pirenoprone, la pipampérone, la trazodone, le LY 281067 et leurs mélanges.

18. Composition selon la revendication 16, caractérisée en ce que l'agoniste de la sérotonine est choisi parmi le sumatriptan, le MK 462, le naratriptan et leurs mélanges.

5

19. Composition selon la revendication 18, caractérisée en ce que l'agoniste de la sérotonine est le sumatriptan.

20. Composition selon l'une des revendications 16 à 19, caractérisée en ce que l'antagoniste de la sérotonine et/ou l'agoniste de la sérotonine sont utilisés en 10 une quantité allant de 0,000001 à 5 % du poids total de la composition.

21. Composition selon l'une des revendications 16 à 20, caractérisée en ce que l'antagoniste de la sérotonine et/ou l'agoniste de la sérotonine sont utilisés en 15 une quantité allant de 0,0001 à 1 % du poids total de la composition.

22. Composition selon l'une des revendications 16 à 21, caractérisée en ce que l'actif à effet secondaire irritant est choisi parmi les α -hydroxy-acides, les β -hydroxy-acides, les α -céto-acides, les β -céto-acides, les rétinoïdes, les 20 anthralines, les anthranoïdes, les peroxydes, les sels de lithium, les antimétabolites, la vitamine D et ses dérivés.

23. Composition selon l'une des revendications 16 à 22, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, au moins un agent choisi parmi les agents 25 antibactériens, antiparasitaires, antifongiques, anti-inflammatoires, anti-prurigineux, anesthésiques, antiviraux, kératolytiques, antiradicaux libres, anti-séborrhéiques, antipelliculaires, antiacnéiques et/ou les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.